

Resumo

A pneumonia nosocomial é uma doença frequente, potencialmente fatal, e que apresenta elevada mortalidade. Neste artigo, após revisão crítica dos consensos e protocolos actuais para o tratamento da pneumonia nosocomial, são actualizadas as bases racionais da antibioterapia, revendo os aspectos epidemiológicos, microbiológicos e farmacológicos. No final faz-se referência ao posicionamento dos mais recentes antibióticos disponíveis para o seu tratamento.

Palavras-chave: Pneumonia nosocomial, pneumonia associada ao ventilador, tratamento empírico, descalonamento terapêutico, antibioterapia, farmacodinâmica, farmacocinética.

Abstract

Nosocomial pneumonia is a common disease with high mortality rate. In this article we review the antibiotic therapy fundamentals highlighting epidemiological, microbiological and pharmacological aspects, based on the actual consensus and protocols for the management of nosocomial pneumonia. In the end we make a short review of the current antibiotherapy practiced in this clinical situation.

Key words: Nosocomial pneumonia, ventilator associated pneumonia, empirical therapy, de-escalation, antibiotherapy, pharmacodynamics, pharmacokinetics.

* Assistente Hospitalar de Medicina Intensiva dos Hospitais da Universidade de Coimbra

1. Introdução

A pneumonia adquirida no hospital ou pneumonia nosocomial (PN) continua a apresentar incidência, morbilidade e mortalidade preocupantes, apesar do progresso e dos avanços na antibioterapia, pelo que questões como o seu diagnóstico, a antibioterapia inicial, ou a duração do tratamento, entre outras, continuam em discussão. A esta controvérsia não serão alheios os seguintes factos: o *diagnóstico baseado em critérios clínicos* (novo infiltrado radiológico associado a, pelo menos, dois critérios clínicos de infecção: febre, leucocitose/leucopenia, secreções respiratórias purulentas); a *difícil distinção entre colonização/infecção*, sabendo-se que as vias aéreas superiores são rapidamente colonizadas por gérmens “residentes”, emergentes ou oportunistas; e a *ausência de uma técnica “gold standard” adequada para a recolha de secreções respiratórias directamente do local de infecção*.

É importante ter presente que na definição da PN não se especifica se o doente se encontra, ou não, ventilado, embora a maior parte da informação médica disponível diga respeito à denominada pneumonia nosocomial associada ao ventilador (PNAV), sendo escassos os estudos na PN não associada à ventilação e ainda mais as recomendações específicas, sabendo-se, no entanto, que esta última é menos frequente, apresenta menor gravidade e mortalidade e a incidência de gérmens potencialmente multi-resistentes é menor.¹

O documento que tem servido de referência para o tratamento da PN foi o publicado em 1996 pela *American Thoracic Society* (ATS), cujos conceitos implícitos se encontram validados e testados, tendo tido uma boa aceitação generalizada,²⁻⁴ mas não isenta de críticas, nomeadamente a subvalorização da antibioterapia prévia à PN e as opções terapêuticas propostas.⁵ Assim, vemos que outros autores (nomeadamente europeus ou “não americanos”) propõem outros algoritmos, eventualmente mais simples, mas também não isentos de críticas.

Alguns, como Chastre e Trouillet,^{2,6} consideram apenas duas variáveis (o início da infecção e o uso prévio de antibiótico), constituindo três grupos de doentes com respectivas propostas terapêuticas: monoterapia com

beta-lactâmico sem actividade para pseudomonas, associação de dois antibióticos com actividade para pseudomonas e a mesma associação acrescida da vancomicina (Fig. 1). A contrapor à simplicidade do algoritmo e a uma relativa restrição da utilização da vancomicina (em vez de uma liberalização permitida pelo documento da ATS de 1996), é criticável a total ausência de consideração pela presença, ou não, de factores de risco.

Outros (Fig. 2) consideram três variáveis (factores de risco, tempo de início e a antibioterapia prévia) tornando a leitura dos algoritmos porventura menos linear, mas sem dúvida mais completa, recomendando a associação quando é provável a presença de um gérmem potencialmente multi-resistente (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Stafilococcus aureus*), nomeadamente quando exista doença estrutural pulmonar, corticoterapia ou antibioterapia prévia, associado, ou não, à vancomicina quando a PN tem início tardio.⁷

Indo ao encontro destas críticas, são publicadas no ano de 2005 as *guidelines* actualizadas da ATS, constituindo o enquadramento para a avaliação inicial e tratamento do adulto imunocompetente com PN de etiologia bacteriana.⁸ Neste documento, verifica-se uma simplificação do algoritmo proposto em 1996, uma vez que apenas se consideram dois grupos para decisão terapêutica (e não três, como previamente), caracterizados pela

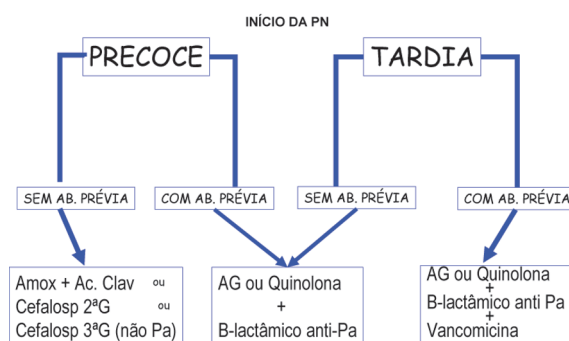


Fig. 1 – Algoritmo para decisão terapêutica segundo as referências bibliográficas 2 e 6.

(AB – antibioterapia; G – geração; AG – aminoglicosídeo; Pa – *P. aeruginosa*; PN – pneumonia nosocomial)

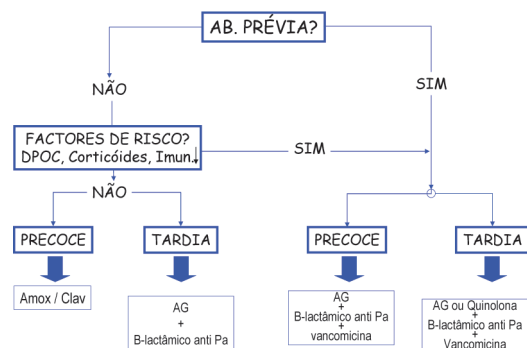
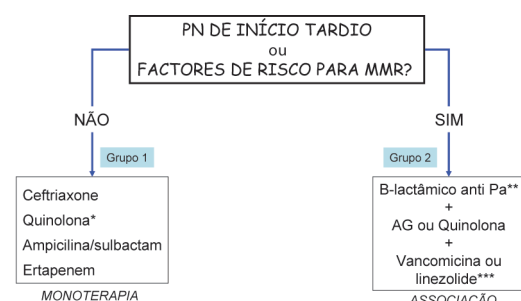


Fig. 2 – Algoritmo para decisão terapêutica segundo a referência bibliográfica 7.

(AB – antibioterapia; G – geração; AG – aminoglicosídeo; Pa – *P. aeruginosa*; Imun – imunidade)



* Com actividade para o *S. pneumoniae*
 ** Inclui Cefalosporina 3ª G anti-Pa, Carbapenem anti-Pa e Piperacilina/tazobactam
 *** Se existirem factores de risco para infecção por *S. aureus*

Fig. 3 – Algoritmo para decisão terapêutica de acordo com ATS 2005.

(AG – aminoglicosídeo; Pa – *P. aeruginosa*; MMR – microrganismo multi-resistente)

existência, ou não, de factores de risco para microrganismos multi-resistentes (MMR – Quadro I) ou no início tardio (superior ou igual a 5 dias) da infecção respiratória nosocomial (Fig. 3). O grupo 1 seria medicado em monoterapia com antibiótico *sem* actividade para *P. aeruginosa*, e o grupo 2 requeria associação de dois antibióticos

Quadro I – Factores de risco para PN por microrganismos multi-resistentes (MMR) (Adaptado das referências 5 e 8)

- ANTIBIOTERAPIA OU HOSPITALIZAÇÃO NOS ÚLTIMOS 90 DIAS
- VENTILAÇÃO MECÂNICA POR UM PERÍODO SUPERIOR A 6 DIAS
- ALTA PREVALÊNCIA DE MMR NA COMUNIDADE OU NA INSTITUIÇÃO DE SAÚDE
- DOENÇA OU TERAPIA DEPRESSORA DA IMUNIDADE
- DOENÇA ESTRUTURAL PULMONAR
- RESIDÊNCIA EM LARES OU OUTRAS INSTITUIÇÕES EQUIVALENTES
- TERAPÊUTICA ENDOVENOSA NO DOMICÍLIO
- DIÁLISE HÁ MAIS DE 30 DIAS
- AGREGADO FAMILIAR COM MMR

com actividade para a *P. aeruginosa*, eventualmente associado a vancomicina, ou linezolid, quando existam factores de risco para infecção por *S. aureus* – antibioterapia prévia, doença estrutural pulmonar, corticoterapia, ventilação mecânica por um período superior a 6 dias.

A verdade é que por melhores e multidisciplinares que sejam estas recomendações ou *guidelines*, raramente traduzem, na totalidade, a realidade da prática hospitalar em toda a sua complexidade; no entanto, constituem uma ferramenta fundamental e um ponto de partida para elaboração de estratégias terapêuticas que, obviamente, devem ser adaptadas à prática clínica de cada hospital ou serviço.

2. Perspectiva epidemiológica versus perspectiva individual

Apesar de todas as críticas, o documento publicado pela ATS em 1996 recomendava, já nessa altura, que a antibioterapia empírica proposta segundo o seu algoritmo deveria ser modificada em função dos padrões locais de prevalência e resistência aos diversos antibióticos, distintos de instituição para instituição, e até entre serviços da mesma instituição. Esta recomendação, agora reforçada em 2005 com o documento da ATS,⁸ é da máxima importância porque: 1º - rentabiliza a escolha empírica do antibiótico, tornando-a mais eficaz segundo a prevalência microbiológica no “nosso” ambiente de trabalho, e, portanto, tornando a terapêutica mais assertiva; 2º - permite a selecção de antibiótico em função do padrão local de resistência, diminuindo as possibilidades de tratamento não eficaz, de emergência de novas resistências, quer na perspectiva individual (caso em tratamento actual, ou dos futuros doentes internados) quer na perspectiva colectiva (flora colonizadora do serviço).

A crescente presença de bactérias resistentes nas infecções nosocomiais está, provavelmente, relacionada com a elevada taxa de *prescrição inapropriada de antibioterapia* e pelos *factores promotores de pressão bacteriológica*: a) uso frequente de antibióticos de largo espectro, b) uso prolongado de antibióticos, c) “promiscuidade” de doentes em unidades com patologias complexas e diversas, d) maior número de doentes crónicos (muitas vezes idosos) com doenças agudas que requerem hospitalização e, muitas vezes, albergam já bactérias resistentes, e) a diminuição dos recursos humanos na Saúde (pressões económicas?), tornando mais provável a transmissão de bactérias entre os doentes e o pessoal de saúde.

3. Antibioterapia inicial

Na PN, os factores associados mais frequentemente a etiologia por gérmens multi-resistentes são: a duração do internamento, a duração prévia da ventilação artificial e a existência de antibioterapia prévia.³

A mortalidade “bruta” ou total da PN é elevada (até 70%)^{9,10}, mas a *mortalidade atribuível*, isto é, aquela que não ocorreria se a infecção não estivesse presente, pode atingir até metade da total.¹¹ Os factores de risco para a mortalidade atribuível são a *gravidade da PN*, a *virulência do microrganismo* e a *antibioterapia inapropriada (ABTi)*, definida esta última como “infecção não eficazmente tratada no momento em que o agente infeccioso e a susceptibilidade ao antibiótico eram conhecidas”. A ABTi constitui o único factor, dos três, que é susceptível de modificação pelos médicos, e diferentes estudos têm mostrado que a adequação terapêutica confere menor mortalidade,¹²⁻¹⁶ menor duração do internamento hospitalar¹⁷ e menores custos associados em doentes com PN ou infecção hospitalar.¹⁸ No estudo de Luna, em que se avalia a adequação terapêutica antes e após a realização de LBA, verifica-se que a modificação posterior para a terapêutica correcta *não* contribui para a redução da mortalidade, ou, por outras palavras, a correcção posterior da ABTi para antibioterapia adequada não leva a melhoria prognóstica.¹⁵ A janela terapêutica é estreita e a oportunidade para modificar a terapêutica inicial efémera, donde se conclui que é *fundamental “acertar à primeira”*.

Outra característica determinante da antibioterapia inicial é a precocidade da sua instituição; de facto, estudos na pneumonia da comunidade, na PN e na infecção nosocomial demonstram que o atraso superior a

8-24h na instituição de antibioterapia inicial apropriada implica risco elevado neste grupo, atingindo *odds ratio* de 8, nomeadamente em relação à mortalidade.^{16,19}

Assim, podemos afirmar que a terapêutica antibiótica inicial para a PN (e generalizando para qualquer infecção grave) deverá ser: *precoce* (primeiras 8 horas), *empírica*, *certeira* e *abrangente*. O mito de que, na infecção grave, podemos iniciar a terapêutica com antibióticos de menor espectro, e ir alargando-o progressivamente (ir *escalando*), tem de ser definitivamente desmontado... Mas no momento seguinte a atitude não deve ser expectante; assim que possível, logo que os resultados bacteriológicos preliminares estejam disponíveis, e em função da avaliação da resposta clínica à terapêutica, esta deverá ser revista, de modo a torná-la mais certa e permitir a retirada dos antibióticos não necessários, ou sua substituição por outros igualmente eficazes mas de espectro de acção mais estreito ou menor toxicidade. Em resumo, além de precoce, empírica, certa e abrangente, a antibioterapia inicial deve ser *revista* logo que possível (Fig. 4).

Actualmente, uma antibioterapia racional deve considerar os seguintes factores, revisitos e actualizados seguidamente neste texto:



Fig. 4 – Características ideais da antibioterapia inicial

i) conhecimento do espectro epidemiológico das infecções nosocomiais, nomeadamente quanto ao agente e padrão de sensibilidade; ii) avaliação correcta do contexto clínico em que a infecção surge; iii) rentabilização máxima dos exames complementares de microbiologia; iv) conhecimento da actividade antibacteriana dos antibióticos; v) compreensão da farmacologia dos antibióticos.

4. Estratégias terapêuticas

Idealmente, a prescrição de antibioterapia deverá ser adequada ao presumível agente, minimizando a toxicidade e, não menos importante, a emergência de resistência bacteriana. Diversas estratégias têm sido propostas para rentabilizar a utilização de antibióticos, encontrando-se um sumário destas no Quadro II, conforme adaptação de Kollef.²⁰

A) Estratégia de “descalonamento” terapêutico

A estratégia de “descalonamento” terapêutico (EDT) tenta combinar dois dos objectivos referidos (eficácia e limitação de resistência) e consiste na terapêutica empírica inicial no doente não neutropénico com uma infecção grave ou potencialmente grave – PN, pneumonia da comunidade, meningite, bacteriemias – com um antibiótico (ou combinação) que permita(m) a cobertura de todos os prováveis agentes etiológicos da infecção, considerando a clínica do doente e a epidemiologia do meio em que este está inserido – no caso da PN será o hospital ou serviço onde o doente está internado. Posteriormente, e desde que a evolução clínica seja favorável, esta antibioterapia inicial e empírica deve ser reavaliada, de acordo com os

resultados dos exames bacteriológicos efectuados antes do início da antibioterapia:

Diagnóstico PN → amostras para microbiologia → antibioterapia empírica → resultados microbiológicos preliminares → EDT → terapêutica definitiva → cura

Esta metodologia agressiva aplica-se, portanto, a infecções graves e potencialmente fatais, cujo agente patogénico possa ser de alta resistência, nomeadamente *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ou *Acinetobacter baumannii*. Segundo Quintiliani,²¹ cronologicamente existirão três períodos na infecção nosocomial grave: o 1º, com cerca de três dias, corresponderá a uma fase em que o gérmen não está identificado e o local primário da infecção pode não estar definido; o 2º, com duração de 4 a 7 dias, em que já existe identificação do agente e do foco primário da infecção, podendo iniciar-se o descalonamento, *eventualmente* com evolução para monoterapia; o 3º, desde a melhoria clínica até à cura, com substituição por antibioterapia oral (nos casos em que é possível).

Esta estratégia, para que seja eficaz, exige alguns pressupostos:

1) As amostras de sangue e secreções respiratórias, quer sejam aspirado traqueobronquico, mini-lavado bronquico, escovado protegido ou LLBA, devem ser efectuados antes da instituição da (nova) antibioterapia desde que, com isso, não se atrase o seu início.

2) A coloração pelo Gram do esfregaço deve estar disponível nas horas seguintes à colheita e os primeiros resultados do exame cultural ao fim de 24-48 horas, para desta forma reduzir ao mínimo o tempo de antibioterapia

“desnecessária”; o uso de antibióticos de largo espectro de acção por um período não superior a 48 horas parece não aumentar o risco de indução de resistências bacterianas.²²

3) A flora bacteriana “local” deve ser conhecida, bem como o perfil de sensibilidade aos antibióticos. Os clínicos devem conhecer as bactérias mais frequentemente associadas à PN e à antibioterapia inadequada nas suas respectivas unidades/enfermarias/hospitais (ver alínea C).

Modificar uma terapêutica que parece estar a ser eficaz requer alguma coragem, mas é muito importante e útil que, logo que os exames microbiológicos estejam disponíveis, se possa optar por um esquema de antibioterapia de espectro mais reduzido, minorando a interferência na flora endógena, a toxicidade e os gastos de saúde.

B) Rotação e/ou restrição de antibióticos

Consiste na selecção de antibióticos ou grupo de antibióticos com determinada indicação que, ao fim de determinado tempo de utilização, é substituído por outro regime equivalente e com a mesma indicação, durante outro período de tempo (de um mês até um ano). Esta estratégia é baseada em alguns estudos nos quais se verifica que os antibióticos “poupados” apresentam menor taxa de resistências e, portanto, maior eficácia quando se retoma a sua prescrição.²³⁻²⁵ No entanto, embora o impacto desta estratégia na incidência de infecção nosocomial em geral e PN em particular esteja documentado na literatura actual,²⁴⁻²⁷ a melhoria na sobrevida não se encontra provada. Alguns autores, por isto, comparam esta estratégia ao efeito que se obtém ao apertar um balão fechado cheio de ar, ou seja, apenas resol-

vemos o problema parcialmente e nunca na sua globalidade. Diversas dúvidas persistem, nomeadamente quanto à duração dos ciclos, ordem de rotação dos antibióticos, separação por classes de antibióticos, ou se esta separação deve existir na rotação para gérmens Gram positivo ou negativo.

C) Vigilância microbiológica de rotina

Como foi referido, é fundamental conhecer a flora “habitual” no nosso local de trabalho, pelo que diversos autores aconselham a sua vigilância de rotina que, aliás, deve ser revista regularmente, uma vez que existe variação quer entre locais diferentes (inclusive dentro de um hospital) quer ao longo do tempo.^{8,28-30} Segundo estes, esta informação seria preciosa no momento em que uma colonização brônquica já conhecida evoluísse para infecção pulmonar, uma vez que teríamos uma probabilidade grande de o agente, ou os agentes causais serem os previamente identificados como “colonizadores” da árvore tráqueo-brônquica; a validade desta estratégia é, no entanto, contestada por outros autores,³⁰ alegando que a concordância microbiológica seria inferior a 60%.

D) Terapêutica combinada ou em monoterapia?

As vantagens clássicas da utilização de antibióticos em associação (sinergia de acção, menor emergência de resistências) têm uma surpreendente falta de evidência científica, enquanto, por outro lado, existem alguns estudos que não mostram desvantagem na utilização de monoterapia na infecção nosocomial. Destes últimos, apesar da equivalente eficácia na erradicação bacteriológica com meropenem ou ciprofloxacina quando comparados com algumas associações,

verifica-se uma maior emergência de resistências quando está implicada a *P. aeruginosa*,³¹ por outro lado, noutros estudos, as populações estudadas não são homogéneas (vários tipos de infecção nosocomial), tornando as conclusões pouco fiáveis.^{32,33}

Considerando que: a) a monoterapia é pouco eficaz na PN quando o gérmem envolvido é a *P. aeruginosa* ou o *A. baumannii*, b) existe um estudo bem conduzido em que a mortalidade para a PN com bacteriemia por *P. aeruginosa* é menor quando utilizada uma associação que inclua um aminoglicosídeo,³⁴ c) o risco de uma PN grave subtratada é seguramente maior do que o acréscimo de iatrogenia presente numa associação bem utilizada; podemos afirmar que: 1) numa PN grave, como é o caso da PNAV ou da PN com sinais de sépsis grave (mesmo se não associado a ventilação), é fundamental que a terapêutica empírica inicial seja o mais certa possível, 2) na presença de factores de risco (antibioterapia prévia nos últimos 15 dias, corticoterapia, doença estrutural pulmonar, internamento prolongado) ou início tardio, devemos esperar a presença provável de *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Klebsiella* multi-resistente ou *S. aureus*.

Facilmente se conclui, assim, que a antibioterapia inicial deve ser em associação de dois fármacos sinérgicos com actividade para *P. aeruginosa* (eventualmente associados a vancomicina ou linezolid) e pelo menos até que estes gérmens sejam excluídos como agentes etiológicos. De acordo com as recomendações da ATS de 2005, se este regime incluir um aminoglicosídeo (ou por extensão uma quinolona) este deve ser retirado ao fim de 5 a 7 dias, desde que a evolução clínica o permita.⁸ A monoterapia desde o início pode ser considerada apropriada no doente com PN

de início precoce (inferior a 5 dias) sem factores de risco ou antibioterapia prévia, ou, conforme foi descrito, no contexto de descalonamento na sequência de terapêutica empírica inicial, após exclusão de gérmens multi-resistentes e verificação de evolução clínica favorável.^{8,3,35,36}

E) Duração da antibioterapia

No actual documento da ATS é recomendado que devam ser desenvolvidos esforços para que a terapêutica da PN possa ser encurtada para 7 dias, quando possível, em vez dos tradicionais 14 a 21 dias.⁸ Alguns estudos têm sugerido que a implementação de normas de actuação (*guidelines*) leva a redução do número de dias de tratamento, bem como a diminuição da mortalidade.^{37,38} Chastre e colaboradores concluíram que a eficácia clínica era comparável em dois regimes (8 *versus* 15 dias de antibioterapia) desde que a antibioterapia inicial fosse adequada e a infecção por bactérias não fermentativas (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*) não estivesse presente.³⁸ No entanto, o mesmo autor, num artigo mais recente,³⁵ admite que os riscos de um regime mais curto não são desprezíveis (insucesso terapêutico, recidiva precoce, emergência de resistências), principalmente na presença de infecção por bactérias não fermentativas, pelo que, apesar dos potenciais benefícios para o doente (menos iatrogenia), para o ambiente (menos resistências) e para a economia (menos custos), na prática, são pouco utilizados. Um aspecto que não é demais sublinhar é o papel insubstituível da clínica na decisão de prolongar, ou não, a terapêutica, sendo sensato suspendê-la 72 horas após controlo do processo séptico.

F) Maximização das propriedades farmacológicas dos antibióticos

Não é suficiente prescrever uma antibioterapia empírica precoce e certa: é essencial aplicar os conhecimentos actuais de farmacodinâmica e farmacocinética de modo a rentabilizá-la ao máximo (Fig. 5).

Assim, deve considerar-se que: a) a eficácia do antibiótico depende da sua actividade bactericida *in vitro* e da concentração atingida no órgão-alvo do doente; b) o volume de distribuição (VD) dos fármacos encontra-se frequentemente aumentado nos doentes críticos, particularmente na sépsis grave associada a aumento da permeabilidade capilar, aumentando o tempo de semi-vida ($T_{1/2}$) do antibiótico;³⁹ c) a vancomicina e os beta-lactâmicos têm um perfil farmacodinâmico “tempo-dependente”, isto é, a sua eficácia depende do *tempo durante o qual* a sua concentração sérica está acima da concentração inibitória mínima (MIC); a forma mais racional de utilização destas antibióticos é em perfusão contínua nas 24 horas, ou, pelo menos, perfusões intercaladas mas longas (2 a 3 horas de administração?), precedidas de uma dose de “carga”;⁴⁰⁻⁴² d) os aminoglicosídeos e as quinolonas têm um perfil farma-

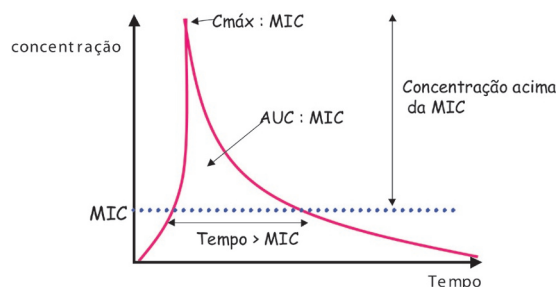


Fig. 5 – Curva de farmacodinâmica para um fármaco hipotético

codinâmico “concentração-dependente”, isto é, a sua eficácia depende do *pico de concentração* sérica atingido, sendo preferível a utilização em dose única diária, sem agravamento da iatrogenia; é nestes antibióticos com este perfil que o aumento do T1/2 pode limitar o pico máximo atingido, pelo que devem ser usadas doses máximas ou supra-terapêuticas;^{43,44} e) o efeito pós-antibiótico é a capacidade de inibir o crescimento bacteriano quando a sua concentração é inferior ao MIC; está descrito para diversos antibióticos (aminoglicosídeos, vancomicina, teicoplanina, macrólidos, carbapenemes, anfotericina, fluconazol), e é especialmente válida nos antibióticos com largos intervalos de administração (concentração-dependentes) como os aminoglicosídeos;⁴⁵ f) o linezolid e as quinolonas apresentam penetração no fluido broncoalveolar e no tecido pulmonar equivalente aos níveis séricos, enquanto os aminoglicosídeos, a vancomicina e os beta-lactâmicos penetram de forma deficiente;³⁵ no entanto, apenas a vancomicina e os aminoglicosídeos podem ter os seus níveis séricos monitorizados na prática clínica, possibilitando a optimização da terapêutica em níveis seguros; g) o aumento da permeabilidade capilar na presença de inflamação sistémica pode, por outro lado, aumentar a biodisponibilidade real de fármacos como a vancomicina ou os beta-lactâmicos, eventualmente diminuindo a desvantagem inicial.

4 – Novos antibióticos

Até aos dias de hoje surgiram, e continuam a surgir, diversos novos antibióticos, de potência e espectro de acção diferentes, cujas indicações não são ainda bem definidas, nem o seu papel na PN está claramente posicionado. No

entanto, dada a progressão das resistências quer na comunidade quer nas infecções nosocomiais, é importante que estes novos antibióticos estejam disponíveis nos hospitais e que a sua prescrição seja criteriosa e sensata. Aguardam-se estudos idóneos e isentos que permitam conclusões objectivas sobre o seu real valor para o tratamento da PN.

A – Linezolid

O *S. aureus* é um dos agentes que mais frequentemente causa infecção nosocomial. Logo após a introdução da penicilina surgiram, igualmente, as primeiras estirpes de *S. aureus* produtoras de beta-lactamases. Actualmente, 70 a 80% das estirpes são resistentes à penicilina.⁴⁶ Em 1996, no Japão, ficou documentada a primeira infecção devida a *S. aureus* com sensibilidade reduzida à vancomicina (SARV).⁴⁷

O linezolid pertence ao grupo das oxazolidinonas, e é activo nas infecções por *S. aureus* resistente à meticilina (SARM), tal como a vancomicina, apresentando as vantagens de não ser nefrotóxico nem necessitar ajuste renal, ter boa absorção oral, de boa penetração nos fluidos respiratórios; por outro lado, é caro e não tem monitorização sérica exequível. Também é eficaz nas infecções por *Enterococcus faecalis* e *E. faecium*, incluindo os resistentes à vancomicina. Um estudo randomizado, duplamente cego e prospectivo recente, parece mostrar que, quando comparado à vancomicina, a taxa de cura e de sobrevivência (aos 12 e 28 dias após a cura) é maior quando a terapêutica inicial utiliza linezolid.⁴⁸ Não se conhece ainda, no entanto, a eficácia sobre estirpes de SARV *in vivo*, mas *in vitro* o linezolid tem, sobre elas, actividade bactericida.⁴⁹

B – Dalfopristina/quinupristina

Não está ainda disponível em Portugal, mas apresenta eficácia sobre estirpes de SARM, SARV e *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina;⁴⁹ não é eficaz sobre o *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina, já existindo descrições de resistências adquiridas a este antibiótico (*E. faecium*).

C – Novas quinolonas

As quinolonas de 3.^a e 4.^a geração (levofloxacina, trovofloxacina entre outras) não apresentam eficácia sobre o *S. aureus* e têm uma actividade semelhante às quinolonas clássicas sobre os gérmens Gram negativo, incluindo a *P. aeruginosa*. O uso das novas quinolonas em monoterapia quando está presente, ou pode estar, uma infecção respiratória por *P. aeruginosa*, tem como consequência uma taxa mais elevada de resistência às quinolonas, bem como um insucesso terapêutico.⁵⁰ A associação das quinolonas com carbapenemes não é a ideal porque o mecanismo de resistência às beta-lactamases é semelhante, pelo que não é considerada uma associação sinérgica, devendo ser evitada.⁵¹ Nas situações em que a monoterapia seja considerada, após exclusão de infecção por gérmem multi-resistente e na ausência de factores de risco e sem antibioterapia prévia, o papel deste grupo de antibióticos pode ser uma opção a considerar.

D – Novos carbapenemes

O meropenem apresenta menor actividade do que o imipenem para os gérmens Gram positivos, mas maior actividade para as bactérias Gram negativo, incluindo algumas estirpes de *P. aeruginosa* resistentes ao imipenem. A *S. maltophilia* tem resistência

natural e adquire rapidamente resistências ao meropenem.³⁵ Teria como vantagens ser menos epileptogénico e menos nefrotóxico; a experiência clínica na PN é limitada, e, apesar de pelo menos um estudo apresentar eficácia superior à associação com ceftazidima e tobramicina,^{52,53} estes resultados devem ser interpretados com cautela, devendo imperar uma terapêutica de associação quando estamos perante uma PN grave com factores de risco associados. As bactérias Gram negativo modificaram o substrato enzimático e as novas beta-lactamases (denominadas “Extended-spectrum Beta-lactamases”), particularmente encontradas nas espécies de *Klebsiella* e na *E. coli*, conferem resistência para com a ceftazidima, ceftaxima, ceftriaxone, aztreonam entre outros; a sua prevalência é subestimada, porque a detecção laboratorial é imperfeita e pouco praticada;^{54,55} os carbapenemes constituem os agentes mais eficazes, mas novas formas de resistência bacteriana (carbapenemases) estão já descritas, pelo que o seu uso em demasia levará, inexoravelmente, à selecção dos gérmens com essa característica.⁵⁴

O ertapenem, ao não possuir actividade sobre a *P. aeruginosa*, vê a sua aplicação limitada ao tratamento da PN de início precoce e sem factores de risco.

5 – Ideias finais

- O tratamento empírico da PN deve ser precoce e dirigido ao presumível agente causal, baseado na informação epidemiológica, clínica e bacteriológica;
- A prevalência e incidência de microrganismos e o seu perfil de resistência em cada hospital/unidade devem ser conhecidas e regularmente actualizadas;

- A criação de normas de actuação, a partir destes dados epidemiológicos e clínicos, constitui uma ferramenta fundamental para a eficácia da antibioterapia inicial em cada serviço, contornando as resistências bacterianas e maximizando o tratamento empírico.
- Os antibióticos devem ser utilizados nas suas doses máximas, apenas em associações sinérgicas, rentabilizando as suas propriedades farmacológicas (tempo *versus* concentração-dependência);
- Logo que possível, e desde que a evolução clínica seja favorável, a terapêutica deve ser “desintensificada”, de acordo com os dados obtidos nos exames bacteriológicos;
- Se a antibioterapia foi adequada desde início e a evolução clínica favorável, a duração do tratamento deve ser inferior aos “clássicos” 14 - 21 dias (ATS 1996), excepção feita aos casos de infecção por *P. aeruginosa* e *A. baumannii*, ou existência de complicações como abscesso ou empiema pleural;
- Na PN causada por *P. aeruginosa* deve ser utilizada associação de antibióticos, pelo menos nos primeiros 5 a 7 dias de tratamento adequado, apesar da vantagem desta opção sobre a monoterapia continuar em discussão;
- Para finalizar, um destaque para o estímulo de medidas eficazes para controlo da infecção: a educação dos profissionais de saúde, promoção da limpeza dos locais e a assepsia das técnicas e o isolamento adequado de doentes com multi-resistências.

Bibliografia

1. Ewing S. The pulmonary physician in critical care: nosocomial pneumonia. *Thorax* 2000; 57: 366-371.
2. Trouillet IL, Chastre I, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, Gibert C. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-539.
3. Langer M, Cigada M, Mandelli M, Mosconi P, Tognoni G. Early onset pneumonia: a multicenter study in intensive care units. *Intensive Care Med* 1987; 13(5):342-6.
4. Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Fabregas N, Hernandez C, Gonzalez J, Nicolas JM, Soto L. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 159:188-198.
5. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, Correa H, Diaz E, Garnacho J, Llorio M, Rios M, Rodriguez A, Sole-Violan J. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest* 2001; 120:3:955-96.
6. J Chastre. Antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia. *Infect Dis Clin N Am* 2003. 17: 727-737.
7. Comissão de Antimicrobianos do Hospital de S. João, Porto 2004.
8. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005. 171:388-416.
9. Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988 Feb; 93(2):318-24.
10. Gross PA, Neu HC, Aswapokee P, Van Antwerpen C, Aswapokee N. Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital. *Am J Med* 1980; 68(2):219-23.
11. Fagon JY, Chastre I, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94: 281-288.
12. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Sonora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200.

13. Heyland DK, Cook DJ, Griffith L, Keenan S, Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patients. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1249-1256.
14. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU. Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996;22:387-394.
15. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, Jolly EC. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997;111: 676-685.
16. Kollef MH, Ward S. The influence of mini BAL cultures on patients outcome: implications for the antibiotic management of ventilator associated pneumonia. *Chest* 113: 412-20.
17. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244 (5):379-86.
18. Masterton R, Drusano G, Paterson DL, Park G. Appropriate antimicrobial treatment in nosocomial infections: the clinical challenges. *J Hosp Infect* 2003; 55 Suppl 1:1-12.
19. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, Scinto JD, Galusha DH, Mockalis JT, Weber GF, Petrillo MK, Houck PM, Fine JM. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 17; 278(23):2080-4.
20. Kollef MH. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs* 2003 63 (20):2157-2168.
21. Quintiliani R, Cooper BW, Briceland LL, Nightingale CH. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987; 27 (82) (4A):391-4.
22. Mainardi JL, Carter J, Acar J. Antibiotic resistance problems in the critical care unit. *Crit Care Clinics* 1998; 14: 199-219
23. Gerding ON, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrobial Agents Chemother* 1991;35: 12H4-1290.
24. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy O, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1040-1048.
25. Raymond DT, Pelletier SJ, Crabtree TO, Gleason TG, Hamm LL, Prutt TL, Sawyer RG. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29: 1101-1108.
26. Gruson O, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, Gbikpi-Benissan G, Cardinaud JP. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit; impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:837-843.
27. Masterton R. Antibiotic cycling: more than it might seem? *J Antimicrobial Chemotherapy* 2005, 55:1-5.
28. Rello I, Sa-Borges M, Correa H, Leal SR, Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:608-613.
29. Namias N, Samiian L, Nino D, Shirazi E, O'Neill K, Kett DH, Ginzburg E, McKenney MG, Sleeman D, Cohn SM. Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *J Trauma* 2000; 49(4):638-45; discussion 645-6.
30. Hayon J, Figliolini C, Combes A, Trouillet J, Kassis N, Dombret M, Gibert C, Chastre J. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am Respir Crit Care Med* 2002;165:41-46.
31. Fink MP, Snyderman OR, Niederman MS, Leeper KV Jr, Johnson RH, Heard SO, Wunderink RG, Caldwell JW, Schentag JJ, Siami GA, et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:547-557.
32. Mouton Y, Debosscher Y, Bazin C, Fourrier F, Moulrion S, Philippon A, Socolovsky C, Suinat JL, Tondraux A. Prospective, randomized, controlled study of imipenem-cilastatin versus cefotaxime-amikacin in the treatment of lower respiratory tract infection and septicemia at intensive care units. *Presse Med* 1990;19:607-612.
33. Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet

- D, Chopart P, Schaad U, Herter C, Eggimann P, Huber O, et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309-1313.
34. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989 Nov; 87(5):540-6.
35. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7):867-903.
36. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(9):2756-64.
37. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Sehaiff R, Fraser VJ, Kolld MH. Experience with a clinical guideline for the Treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-15.
38. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-2598.
39. Perkins MW, Dasta JF, DeHaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. *DICP* 1989; 23(4):316-23.
40. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
41. James JK, Palmer SM, Levine DP, Rybak MJ. Comparison of conventional dosing versus continuous-infusion vancomycin therapy for patients with suspected or documented gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(3):696-700.
42. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):505-11.
43. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004;30:2145-56.
44. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(5):1073-81.
45. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43 (3):623-9.
46. Arkinson BA, Lorian V. Antimicrobial agent susceptibility patterns of bacteria in hospitals from 1971 to 1982. *J Clin Microbiol* 1984;20:791-6.
47. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicilin-resistant *S aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemoter* 1997; 40:135-6.
48. Kollef M, Rello J, Cammarata S, Croos-Dabrera, Wunderink R. Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin. *Intensive Care Med* 2004; 30:388-394.
49. Cha R, Brown WJ, Rybak MJ. Bactericidal activities of daptomycin, quinupristin-dalfopristin, and linezolid against vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47(12):3960-3.
50. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995;20(3):557-60.
51. Rello J, Diaz E. Optimal use of antibiotics for intubation-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001;27(2):337-9.
52. Sieger B, Berman SJ, Geckler RW, Farkas SA. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. *Meropenem Lower Respiratory Infection Group. Crit Care Med* 1997; 25(12):2067.
53. Kollef M. Appropriate empiric antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia: the role of carbapenems. *Respir Care* 2004;49 (12): 1530-41.
54. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new Beta-Lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:4:380-91.
55. Goossens H, Malhotra-Kumar S, Eraksoy H, Unal S, Grabein B, Masterton R, Mendes C, Garcia Rodriguez JA, Russo G, Jones RN. Results of two worldwide surveys into physician awareness and perceptions of extended spectrum Beta-lactamases. *Lin Microbiol Infect* 2004; 10:760-62.